

УДК 612.015.11-02:616.24-099:546.131]-092.9

DOI: 10.15587/2519-4798.2017.105583

## ОСОБЛИВОСТІ АНТОКСИДАНТНОЇ СИСТЕМИ ЗАХИСТУ У ДИНАМІЦІ РОЗВИТКУ ГОСТРОГО РЕСПІРАТОРНОГО ДИСТРЕС-СИНДРОМУ ТА ПРИ РІЗНИХ МЕТОДАХ КОРЕКЦІЇ У ЩУРІВ

© М. І. Марущак, С. О. Савчук, У. П. Гевко, О. В. Олійник

*Встановлено, що в умовах гострого респіраторного дистрес-синдрому активність СОД, каталази та вміст SH-груп у тварин з різною стійкістю до гіпоксії знижуються. Застосування інсуфляції киснем, субстанції «КД-234» і реамберину в даних умовах призводить до нормалізації активності СОД і каталази, вмісту SH-груп у тварин з різною стійкістю до гіпоксії*

**Ключові слова:** гострий респіраторний дистрес-синдром, антиоксидантна система, корекція, інсуфляція киснем, КД-234, реамберин

### 1. Вступ

Гострий респіраторний дистрес-синдром (ГРДС) залишається актуальною проблемою сучасної медицини, оскільки асоціюється з високою смертністю, яка коливається у межах 26–58 %. Патологія гострого ГРДС є комплексною і включає в себе молекулярні й клітинні механізми. Хоча й важко об'єднати всі зміни в один уніфікований патогенетичний шлях, існує єдина центральна схема розвитку ГРДС – дисбаланс між про- та протизапальними цитокінами; оксидантами та антиоксидантами; прокоагулянтами та антикоагулянтами; протеазами та інгібіторами протеаз [1].

### 2. Обґрунтування дослідження

В численних дослідженнях останніх років доведено, що в молекулярних механізмах патогенезу багатьох захворювань ключову роль відіграє дисбаланс в системі вільнорадикального окиснення (ВРО) і антиоксидантного захисту [1, 2]. Накопичення продуктів катаболізму сурфактанту, вільних жирних кислот, їх пероксидів, глюкози пригнічує секрецію сурфактанта [3]. Науковцями представлені дані про наявність у легенях сенсорів пероксиду водню [4], що свідчить про те, що альвеоли є ключовою ланкою системи пероксидного окиснення ліпідів/антиоксидантного захисту організму. Дослідниками підтверджено зміну прооксидантно-антиоксидантного балансу у легенях з розвитком оксидативного стресу в експериментальних тварин за умови ГРДС [5], що вказує на розвиток патологічного процесу на локальному рівні у легенях з наступним поширенням на системний кровообіг.

Враховуючи патогенетичну роль мембрано-деструктивних процесів, оксидативного стресу та гіпоксії у розвитку ГРДС, стає очевидною необхідність застосування антигіпоксантів–антиоксидантів. Протягом останнього десятиріччя велика кількість дослідників займалася пошуком ефективних метаболічних препаратів з метою лікування та профілактики ГРДС. Цьому важливому питанню сучасної медицини і присвячена дана робота.

### 3. Мета дослідження

Визначити показники антиоксидантної системи захисту у динаміці розвитку гострого респіраторного дистрес-синдрому та при різних методах корекції у щурів з різною стійкістю до гіпоксії.

### 4. Матеріали та методи

Дослідження проведено на 106 білих нелінійних самцях-щурах, віком 6–8 місяців, масою від 200 до 220 г, які утримувалися на стандартному раціоні віварію Тернопільського державного медичного університету імені І. Я. Горбачевського. Експеримент з оцінки дії інсуфляції киснем, «КД-234» та реамберину проводився з урахуванням індивідуальної резистентності тварин до гіпоксії, яку визначали за методикою В. Я. Березовського [6]. КД-234 – нове похідне 1,3-диметилксантину; сполука з антигіпоксичною та антиоксидантною дією на основі натрієвої солі 3-(8-бромо-1,3-диметил-2,6-діоксо-2,3-дигідро-1Н-пурин-7(6Н)-іл) пропаноату. Для подальших досліджень були взяті тварини із групи середньостійких щурів (ССГ) з часом виживання 240–360 с і низькостійких до гіпоксії щурів (НСГ) з часом виживання менше 180 с. Тварин розділили на 5 груп: 1-ша – контрольна група (n=12; ССГ/НСГ=6/6), 2-га – моделювання ГРДС без корекції, спостереження через 2 год. (n=24: 12/12), 3-тя – моделювання ГРДС, корекція інсуфляцією киснем (n=24: 12/12), 4-та – моделювання ГРДС, корекція «КД-234» (n=24: 12/12), 5-та – моделювання ГРДС, корекція реамберином (n=22: 11/11). Тваринам моделювали ГРДС за методикою G. Matute-Bello [7, 8]. Тварин за 20 хв. до початку операції анестезували внутрішньоочеревинним введенням тіопенталу натрію (40 мг/кг маси щура). Вентральну сторону шиї обробляли хлоргексидином і проводили цервікотомію довжиною до 1,5–2 см для візуалізації трахеї. Тварин розміщували горизонтально під кутом 45°, інсуліновим шприцом вводили в трахею 0,1 Н розчин хлоридної кислоти з розрахунку 2 мл/кг на вдиху. Тваринам контрольної групи вводили фізіологічний розчин в аналогічній дозі. Операції на тваринах проводились з дотриманням всіх правил асептики

і антисептики. Тварин виводили з експерименту на другу годину після моделювання ГРДС.

Всі експериментальні дослідження виконано з дотриманням норм Європейської конвенції про захист хребетних тварин, що використовуються для досліджень та інших наукових цілей (Страсбург, 18.03.1986 р.) і ухвалено Першим національним конгресом з біоетики (Київ, 2001), що підтверджено комісією з біоетики Тернопільського державного медичного університету імені І. Я. Горбачевського (протокол засідання № 10 від 16.01.2012).

Від моменту введення хлоридної кислоти, 3-ій дослідній групі проводилася інсуфляція кисню спеціально розробленим пристроєм [9], який дозволяє подачу кисню здійснювати над отвором трахеостомічної трубки на висоті 10–30 мм від її зовнішнього кінця до вихідного кінця кисневого резервуару. Для корекції у 4-ій дослідній групі застосували субстанцію «КД-234», яку розводили у дистильованій воді для ін'єкцій і вводили інтрагастрально через зонд в дозі 50 мг/кг та у 5-ій дослідній групі – реамберин, який в дозі 10 мл/кг внутрішньоочеревинно вводили тваринам за 1 годину до моделювання ГРДС. Через 2 год. від початку розвитку досліджуваної патології в умовах тіопентало-натрієвого знеболювання (40 мг/кг) у тварин, які вижили, у гомогенаті печінки визначали концентрацію активних продуктів тіобарбітурової кислоти (ТБК-АП) за методом Коробейнікова Є. Н. [10], активність супероксиддисмутази (СОД) за методом Дубініна Е. Е. [11] і каталази (КТ) за методом Королюк М.А. та співавт.[12], в сироватці крові – концентрацію SH-груп Moffat J. A. [13], підраховували антиоксидантно-прооксидантний індекс (АПІ) за формулою:  $АПІ = СОД \cdot КТ / ТБК-АП$ .

Одержані результати статистично обробляли, обчислювали середню арифметичну варіаційного ряду (М), стандартну похибку середньої арифметичної (m) та достовірність відмінностей (p) з використанням прикладного пакета Stat Soft Statistica. Різницю показників оцінювали методами варіаційної статистики за критерієм Стюдента і критерієм Мана-Уїтні (для непараметричних даних у тварин зі змодельованою патологією та її корекцією). Вірогідною вважали різницю при показках вірогідності  $p \geq 0,05$  (рівень значимості  $P < 0,05$ ).

## 5. Результати дослідження

Як видно з табл. 1, у контрольній групі тварин із різною стійкістю до гіпоксії активність СОД і каталази, а також величина АПІ були практично однаковими ( $p > 0,05$ ), однак вміст у сироватці крові SH-груп виявився у ССГ-тварин істотно більшим (на 21,7 %,  $p < 0,01$ ).

Після моделювання ГРДС у порівнянні з контрольною групою активність СОД знижувалася: у ССГ-тварин – на 23,4 % ( $p < 0,05$ ), у НСГ-тварин – на 42,9 % ( $p < 0,05$ ). У свою чергу активність каталази підвищувалася: у ССГ-тварин – на 62,2 % ( $p < 0,05$ ), у НСГ-тварин – на 40,4 % ( $p < 0,05$ ). За активністю цих антиоксидантних ферментів істотних відмінностей

на тлі ГРДС у групах тварин із різною стійкістю до гіпоксії не відмічалось ( $p > 0,05$ ).

У свою чергу вміст у сироватці крові SH-груп на тлі ГРДС в обох дослідних групах знижувався: у ССГ-тварин – на 20,4 % ( $p < 0,05$ ), у НСГ-тварин – на 14,3 % ( $p < 0,05$ ), однак відмінності між дослідними групами виявилися статистично не достовірними ( $p > 0,05$ ). Так само на тлі ГРДС знижувалася величина АПІ: у ССГ-тварин – у 2,4 рази ( $p < 0,05$ ), у НСГ-тварин – у 4,2 рази ( $p < 0,05$ ). При цьому у групі ССГ-тварин показник виявився на 58,8 % більшим ( $p < 0,01$ ).

Застосування з метою корекції інсуфляції кисню (табл. 1) супроводжувалося зростанням активності СОД, рівень якої у ССГ-тварин збільшився на 18,7 %, що статистично достовірно не відрізнялося як від контрольної групи, так і групи тварин з експериментальним ГРДС ( $p > 0,05$ ). У свою чергу в НСГ-тварин показник значно збільшувався й на 95,6 % перевищував рівень тварин без корекції ( $p < 0,05$ ) і на 11,7 % контрольних тварин ( $p < 0,05$ ). Слід відмітити, що між дослідними групами відмінності активності СОД були неістотними ( $p > 0,05$ ).

Таблиця 1  
Показники антиоксидантного захисту в умовах ГРДС та його корекції інсуфляцією кисню ( $M \pm m$ )

Показник	Стійкість до гіпоксії	Контроль (n=6/6)	ГРДС (n=7/5)	ГРДС + кисень (n=8/7)
СОД, ум. од. · мг <sup>-1</sup>	ССГ	0,697±0,023	0,534±0,010*	0,634±0,035
	НСГ	0,757±0,027	0,432±0,032*	0,845±0,028*
p		>0,05	>0,05	>0,05
Каталаза, ум. од. · кг <sup>-1</sup>	ССГ	0,193±0,010	0,313±0,010*	0,243±0,021*
	НСГ	0,220±0,012	0,309±0,04*	0,303±0,008*
p		>0,05	>0,05	<0,05
SH-групи, мкмоль · л <sup>-1</sup>	ССГ	0,998±0,023	0,794±0,020*	0,910±0,050
	НСГ	0,820±0,045	0,703±0,038*	0,763±0,017
p		<0,01	>0,05	<0,05
АПІ, ум. од.	ССГ	11,22±0,49	4,59±0,20*	5,60±0,59*
	НСГ	12,11±0,67	2,89±0,12*	3,96±0,08*
p		>0,05	<0,01	<0,05

Примітки: \* – відмінності стосовно контрольної групи статистично достовірні ( $p \leq 0,05$ ); # – відмінності стосовно групи тварин із ГРДС статистично достовірні ( $p \leq 0,05$ ); p – достовірність відмінностей між групами ССГ- і НСГ-тварин; n – кількість спостережень: у чисельнику ССГ-тварин, у знаменнику НСГ-тварин

Під впливом інсуфляції кисню активність каталази зменшувалася в обох дослідних групах: у ССГ-тварин – на 22,4 % ( $p < 0,05$ ) і досягав рівня контролю ( $p > 0,05$ ). У НСГ-тварин він практично не

змінювався, залишався на рівні тварин без корекції ( $p>0,05$ ), і продовжував бути істотно більшим, ніж у контрольній групі ( $p<0,05$ ). Слід відмітити, що у ССГ-тварин показник ставав істотно меншим, ніж у групі НСГ-тварин (на 19,8 %,  $p<0,05$ ).

Вміст SH-груп під впливом інсуфляції кисню в обох дослідних групах збільшувався порівняно із тваринами без корекції, досягаючи рівня контрольних тварин: у ССГ-тварин – на 14,6 %, у НСГ-тварин – на 8,5 % ( $p>0,05$ ). При цьому у ССГ-тварин величина досліджуваного показника залишалася статистично достовірно більшою, ніж у НСГ-тварин (на 19,3 %,  $p<0,05$ ).

Під впливом корекції підвищувалася й величина АПІ: у ССГ-тварин – на 22,0 %, що виявилось статистично не достовірним й показник продовжував бути істотно меншим від контрольної групи (на 50,1 %,  $p<0,05$ ). У НСГ-тварин показник збільшувався у порівнянні із тваринами без корекції на 37,0 % ( $p<0,05$ ), проте продовжував у 3,0 рази бути меншим від рівня контролю ( $p<0,05$ ).

Таким чином, у контрольній групі не відмічається істотних відмінностей за активністю СОД та каталази, а також величиною АПІ тканини печінки у групах ССГ- і НСГ-тварин. Вміст SH-груп у ССГ-тварин є більшим. В умовах експериментального ГРДС активність СОД і каталази та вміст SH-груп у дослідних групах знижуються у порівнянні із контролем. При цьому відсутні статистично значущі відмінності за їх величиною між дослідними групами. Так само зменшується й величина АПІ тканини печінки. У групі ССГ-тварин цей показник є більшим, ніж НСГ-тварин.

Застосування інсуфляції кисню в умовах експериментального ГРДС призводить до нормалізації активності СОД і каталази тканини печінки у групі ССГ-тварин та її ще більшого зростання у групі

НСГ-тварин, сприяє зростанню вмісту SH-груп в обох дослідних групах, який досягає рівня контролю та супроводжується підвищенням величини АПІ тканини печінки у групі НСГ-тварин.

Після застосування з метою корекції субстанції “КД-234” (табл. 2) активність СОД практично не змінювалася у порівнянні із тваринами без корекції ( $p>0,05$ ) і продовжувала залишатися істотно меншою, ніж у контролі: у ССГ-тварин – на 26,0 % ( $p<0,05$ ), у НСГ-тварин – на 35,0 % ( $p<0,05$ ). При цьому в обох дослідних групах відмінності активності СОД були не істотними ( $p>0,05$ ).

У свою чергу активність каталази у групі ССГ-тварин збільшувалася, перевищуючи рівень тварин без корекції на 47,0 % ( $p<0,05$ ), а контрольну групу – у 3,7 рази ( $p<0,05$ ). У НСГ-тварин величина показника практично не відрізнялася від аналогічного тварин без корекції і на 50,0 % перевищувала рівень контролю ( $p<0,05$ ).

Внаслідок застосування субстанції “КД-234” не відмічалось істотних відхилень у порівнянні із тваринами без корекції вмісту в сироватці крові SH-груп, які продовжували залишатися статистично достовірно меншими від контролю: у ССГ-тварин – на 25,6 % ( $p<0,05$ ), у НСГ-тварин – на 27,6 % ( $p<0,05$ ). Між дослідними групами цей показник суттєво не відрізнявся ( $p>0,05$ ).

Величина АПІ під впливом корекції субстанцією “КД-234” у групі ССГ-тварин суттєво зростала (у 2,5 рази у порівнянні із тваринами без корекції,  $p<0,05$ ) й досягала рівня контрольної групи ( $p>0,05$ ). У групі НСГ-тварин цей показник теж зростав, проте всього на 93,7 % стосовно групи тварин без корекції ( $p<0,05$ ) і продовжував залишатися істотно нижчим, ніж у контрольній групі (на 53,8 %,  $p<0,05$ ) та групі ССГ-тварин (на 52,0 %,  $p<0,05$ ).

Таблиця 2

Показники антиоксидантного захисту в умовах ГРДС та його корекції субстанцією “КД-234” ( $M\pm m$ )

Показник	Стійкість до гіпоксії	Контроль (n=6/6)	ГРДС (n=7/5)	ГРДС + “КД-234” (n=9/6)
СОД, ум. од. · мг <sup>-1</sup>	ССГ	0,697±0,023	0,534±0,010*	0,516±0,021*
	НСГ	0,757±0,027	0,432±0,032*	0,492±0,046*
p		>0,05	<0,05	>0,05
Каталаза, ум. од. · кг <sup>-1</sup>	ССГ	0,193±0,010	0,313±0,010*	0,460±0,035*#
	НСГ	0,220±0,012	0,309±0,04*	0,330±0,019*
p		>0,05	>0,05	<0,05
SH-групи, мкмоль · л <sup>-1</sup>	ССГ	0,998±0,023	0,794±0,020*	0,743±0,058*
	НСГ	0,820±0,045	0,703±0,038	0,594±0,046*
p		<0,01	>0,05	>0,05
АПІ, ум. од.	ССГ	11,22±0,49	4,59±0,20*	11,68±1,14#
	НСГ	12,11±0,67	2,89±0,12*	5,60±0,47*#
p		>0,05	<0,01	<0,01

Таким чином, введення субстанції “КД-234” в умовах експериментального ГРДС супроводжується підвищенням активності каталази та нормалізацією величини АПІ тканини печінки у ССГ-тварин та практично не впливає на активність СОД тканини печінки та вміст SH-груп сироватки крові.

Введення з метою корекції реамберину (табл. 3) у порівнянні з тваринами без корекції супроводжувалося збільшенням у тканині печінки активності СОД: у ССГ-тварин – на 27,9 % ( $p<0,05$ ), що досягало рівня контролю ( $p>0,05$ ).

У НСГ-тварин показник теж підвищувався: на 27,3 % ( $p<0,05$ ), проте не досягав рівня контролю й виявився істотно нижчим (на 27,3 %,  $p<0,05$ ). Також він був нижчим і в порівнянні із групою ССГ-тварин (на 19,5 %,  $p<0,01$ ).

У свою чергу активність каталази під впливом реамберину практично не змінювалася в обох дослідних групах й продовжувала залишатися статистично достовірно більшою, ніж у контролі: у ССГ-тварин – на 64,8 % ( $p<0,05$ ), у НСГ-тварин – на 45,4 % ( $p<0,05$ ). При цьому статистично значущих відмінностей між дослідними групами не спостерігалось ( $p>0,05$ ).

Аналогічна ситуація відмічалася й за вмістом SH-груп у сироватці крові дослідних груп тварин. В обох з них під впливом реамберину показник істотно не відрізнявся від рівня тварин без корекції ( $p>0,05$ ) і продовжував залишатися статистично достовірно меншим, ніж у контрольній групі: у ССГ-тварин – на 21,9 % ( $p<0,05$ ), у НСГ-тварин – на 21,3 % ( $p<0,05$ ). В цьому випадку у групі ССГ-тварин показник виявився істотно більшим, ніж у групі НСГ-тварин (на 20,8 %,  $p<0,05$ ).

Величина АПІ під впливом реамберину в порівнянні із тваринами без корекції істотно зросла в обох дослідних групах: у ССГ-тварин – на 80,8 % ( $p<0,05$ ), у НСГ-тварин – у 2,2 рази ( $p<0,05$ ). При цьому вона не досягала рівня контролю і в ССГ-тварин була меншою на 26,0 % ( $p<0,05$ ), у НСГ-тварин – на 47,3 % ( $p<0,05$ ). Статистично значущих відмінностей величини АПІ між дослідними групами на тлі застосування реамберину не спостерігалось ( $p>0,05$ ).

Таким чином, при моделюванні ГРДС застосування реамберину у порівнянні із групою тварин без корекції супроводжується суттєвим зростанням активності СОД у тканині печінки в обох дослідних групах із нормалізацією показника у групі ССГ-тварин, практично не впливає на активність каталази тканини печінки та вміст SH-груп сироватки крові, сприяє підвищенню величини АПІ тканини печінки.

## 6. Обговорення результатів дослідження

В умовах експериментального ГРДС активність СОД і каталази та вміст SH-груп у дослідних групах знижуються у порівнянні із контролем. У результатах дослідження [14] зазначено, що тканина печінки низькостійких до гіпоксії щурів володіє значно нижчими антирадикальними й антиоксидантними властивостями, стосовно тварин з фенотипом високої стійкості до гіпоксії. Результати іншого дослідження вказують на те, що високостійкі до гіпоксії щурі характеризуються більш високим рівнем мітосомального окиснення печінки, порівняно з низькостійкими [15].

Таблиця 3

Показники антиоксидантного захисту в умовах ГРДС та його корекції реамберином ( $M\pm m$ )

Показник	Стійкість до гіпоксії	Контроль (n=6/6)	ГРДС (n=7/5)	ГРДС + реамберин (n=7/6)
СОД, ум. од. $\cdot \text{мг}^{-1}$	ССГ	0,697 $\pm$ 0,023	0,534 $\pm$ 0,010*	0,683 $\pm$ 0,013 <sup>#</sup>
	НСГ	0,757 $\pm$ 0,027	0,432 $\pm$ 0,032*	0,550 $\pm$ 0,014* <sup>#</sup>
p		>0,05	<0,05	<0,01
Каталаза, ум. од. $\cdot \text{кг}^{-1}$	ССГ	0,193 $\pm$ 0,010	0,313 $\pm$ 0,010*	0,318 $\pm$ 0,027*
	НСГ	0,220 $\pm$ 0,012	0,309 $\pm$ 0,04*	0,320 $\pm$ 0,012*
p		>0,05	>0,05	>0,05
SH-групи, мкмоль $\cdot \text{л}^{-1}$	ССГ	0,998 $\pm$ 0,023	0,794 $\pm$ 0,020*	0,779 $\pm$ 0,033*
	НСГ	0,820 $\pm$ 0,045	0,703 $\pm$ 0,038	0,645 $\pm$ 0,011*
p		<0,01	>0,05	<0,05
АПІ, ум. од.	ССГ	11,22 $\pm$ 0,49	4,59 $\pm$ 0,20*	8,30 $\pm$ 1,72* <sup>#</sup>
	НСГ	12,11 $\pm$ 0,67	2,89 $\pm$ 0,12*	6,38 $\pm$ 0,20* <sup>#</sup>
p		>0,05	<0,01	>0,05



Введення субстанції “КД-234” в умовах експериментального ГРДС супроводжується підвищенням активності каталази та нормалізацією величини АПІ тканини печінки у ССГ-тварин та практично не впливає на активність СОД тканини печінки та вміст SH-груп сироватки крові. Науковцями доведено, що профілактичне застосування похідних ксантину попереджає витрачання каталази на розщеплення пероксиду водню, зберігаючи даний показник на рівні, що не відрізняється від такого в інтактних тварин в усі терміни дослідження [16, 17]. Механізм антиоксидантної дії найактивніших сполук пов’язують як із відновними властивостями сульфідної групи, так із комплексоутворюючими властивостями карбоксильної групи, що гальмують процеси вільнорадикального окиснення в реакціях Фентона і Габера-Вейса [18, 19]. В ряді 3-заміщених, 7-заміщених, 8-заміщених теофіліну виявлені речовини, які мають високу біологічну активність та представляють для практичної медицини значний інтерес. Науковці Тернопільського державного медичного університету попередньо встановили, що похідна ксантину – сіль 3-(8-бромо-1,3-диметил-2,6-діоксо-2,3-дигідро-1Н-пурин-7(6Н)-іл)пропаноату (субстанція “КД-234”) при одноразовому введенні тваринам до моделювання гострої гіпоксичної гіпоксії збільшує стійкість до гіпоксії [20]. У даному дослідженні показано, що, крім антигіпоксичної активності, дана субстанція володіє антирадикальними властивостями, що практично не відрізняються від таких у ССГ-тварин під впливом реамберину.

Застосування реамберину у порівнянні із групою тварин без корекції супроводжується суттєвим зростанням активності СОД у тканині печінки в обох

дослідних групах із нормалізацією показника у групі ССГ-тварин. Загалом, реамберин є високоактивним стимулятором утилізації кисню за умов гіпоксії [21]. Ряд авторів дослідив, що реамберин гальмує процеси ліпопероксидації, активує протиоксидантні властивості крові, має мембраностабілізуючий ефект щодо клітинних та субклітинних біомембран гепатоцитів [22, 23]. Такі дані дають підстави вважати патогенетично обґрунтованим і перспективним використання комбінації субстанції “КД-234” і реамберину в комплексному лікуванні ГРДС в експерименті.

## 7. Висновки

1. В умовах гострого респіраторного дистрес-синдрому активність СОД, каталази та вміст SH-груп у тварин з різною стійкістю до гіпоксії знижуються стосовно контролю ( $p < 0,05$ ). У групі ССГ-тварин цей показник є більшим, ніж НСГ-тварин.

2. Застосування інсуфляції киснем в умовах експериментального дистрес-синдрому призводить до нормалізації активності СОД і каталази, вмісту SH-груп у тварин з різною стійкістю до гіпоксії.

3. Введення субстанції “КД-234” супроводжується достовірним підвищенням активності каталази (на 47,0 %) та нормалізацією антиоксидантно-прооксидантного індексу (на 25,0 %) у тканинах печінки ССГ-тварин, стосовно групи без корекції, та практично не впливає на показники сироватки крові.

4. При введенні реамберину зростає активність СОД (на 27,5 %) у гомогенаті печінки в обох дослідних групах із нормалізацією показника у ССГ-тварин та підвищується антиоксидантно-прооксидантний індекс тканин печінки ( $p < 0,05$ ).

## Література

1. Matthey, M. A. The acute respiratory distress syndrome [Text] / M. A. Matthey, L. B. Ware, G. A. Zimmerman // *Journal of Clinical Investigation*. – 2012. – Vol. 122, Issue 8. – P. 2731–2740. doi: 10.1172/jci60331
2. Bhatia, M. Role of inflammatory mediators in the pathophysiology of acute respiratory distress syndrome [Text] / M. Bhatia, S. Moochhala // *The Journal of Pathology*. – 2004. – Vol. 202, Issue 2. – P. 145–156. doi: 10.1002/path.1491
3. Чеснокова, Н. П. Источники образования свободных радикалов и их значение в биологических системах в условиях нормы [Текст] / Н. П. Чеснокова, Е. В. Понукалина, М. Н. Бизенкова // *Современные наукоемкие технологии*. – 2006. – № 6. – С. 28–34.
4. Chen, S. Association of interleukin 18 gene polymorphism with susceptibility to the development of acute lung injury after cardiopulmonary bypass surgery [Text] / S. Chen, L. Xu, J. Tang // *Tissue Antigens*. – 2010. – Vol. 76, Issue 3. – P. 245–249. doi: 10.1111/j.1399-0039.2010.01506.x
5. Davenport, A. Sudden onset of adult respiratory distress syndrome (ARDS) in a long standing chronic haemodialysis patient with lung calcification [Text] / A. Davenport // *Nephrology Dialysis Transplantation*. – 2006. – Vol. 21, Issue 3. – P. 807–810. doi: 10.1093/ndt/gfk040
6. Березовский, В. А. Гипоксия и индивидуальные особенности реактивности [Текст] / В. А. Березовский. – К.: Наукова думка, 1978. – 216 с.
7. Matute-Bello, G. Animal models of acute lung injury [Text] / G. Matute-Bello, C. W. Frevert, T. R. Martin // *American Journal Physiology*. – 2008. – Vol. 295, Issue 3. – P. 379–399. doi: 10.1152/ajplung.00010.2008
8. Гудима, А. А. HCl-індукований гострий респіраторний дистрес-синдром [Текст] / А. А. Гудима, М. І. Марущак, Г. Г. Габор, Т. В. Дацко, А. В. Доброродний // *Здобутки клінічної і експериментальної медицини*. – 2010. – № 2. – С. 39–41.
9. Патент № 97063 UA. Спосіб оксигенотерапії дрібних лабораторних тварин. МПК G09B 23/28, A61B 10/00 [Текст] / Савчук С. О., Олійник О. В., Коробко Д. Б. – № u201410786; заявл. 02.10.14; опубл. 25.02.15, Бюл. № 4. – 4 с.
10. Коробейникова, Э. Н. Модификация определения продуктов ПОЛ в реакции с тиобарбитуровой кислотой [Текст] / Э. Н. Коробейникова // *Лабораторное дело*. – 1989. – № 7. – С. 8–10.
11. Дубинина, Е. Е. Активность и изоферментный спектр СОД эритроцитов [Текст] / Е. Е. Дубинина, Л. Я. Сальникова, Л. Ф. Ефимова // *Лабораторное дело*. – 1983. – № 10. – С. 30–33.

12. Королук, М. А. Метод определения активности каталазы [Текст] / М. А. Королук, Л. И. Иванова, И. Г. Майорова и др. // Лабораторное дело. – 1988. – № 1. – С. 16–19.
13. Moffat, J. A. Investigations into the role of sulfhydryl groups in the mechanism of action of the nitrates [Text] / J. A. Moffat, P. W. Armstrong, G. S. Marks // Canadian Journal of Physiology and Pharmacology. – 1982. – Vol. 60, Issue 10. – P. 1261–1266. doi: 10.1139/y82-185
14. Грек, О. Р. Влияние острой гипоксии на антиокислительную активность ткани печени у крыс с разной устойчивостью к гипоксии [Текст] / О. Р. Грек, В. И. Шарапов, Е. В. Тихонова и др. // Вестник новых медицинских технологий. – 2011. – Т. 18, № 4 – С. 62–64.
15. Безруков, В. В. Некоторые физиологические показатели и продолжительность жизни у крыс с различной устойчивостью к гипоксии [Текст] / В. В. Безруков, Г. И. Парамонова, Ю. Е. Рушкевич и др. // Проблемы старения и долголетия. – 2012. – Т. 21, № 4. – С. 431–443.
16. Lebedeva, M. A. Effects of Euphylline on Breathing Pattern and Chemosensitivity of the Respiratory System after Activation of GABAB-receptors [Text] / M. A. Lebedeva, N. V. Sanotskaya, D. D. Matsievsky // Bulletin of Experimental Biology and Medicine. – 2010. – Vol. 149, Issue 4. – P. 400–404. doi: 10.1007/s10517-010-0955-7
17. Aleksandrova, K. V. Research of energotropic properties of 3-benzylxanthine derivative – prospective neuroprotector [Text] / K. V. Aleksandrova, S. V. Levich, I. F. Belenichev, A. S. Shkoda // International Journal of Pharmacy. – 2015. – Vol. 5, Issue 1. – P. 1–4.
18. Генчева, В. І. Створення потенційного нейропротектора (В-34) на основі 3-(8-метокси-2-метилхінолін--ілітіо)-2-гідроксипропанової кислоти [Текст] / В. І. Генчева, Л. О. Омелянчик, М. П. Завгородній та ін. // Вісник запорізького національного університету. – 2015. – № 1. – С. 164–173.
19. Бражко, О. О. Синтез і біологічна активність нових похідних 6-бромо-2-метил- 4-сульфанілхінолінів [Текст] / О. О. Бражко, Л. О. Омелянчик, І. Б. Лабенська, М. П. Завгородній // Ukrainica Bioorganica Acta. – 2014. – № 2. – Р. 15–22.
20. Посохова, К. А. Фармакологічний скринінг потенційних антигіпоксантив – похідних ксантину [Текст] / К. А. Посохова, М. М. Корда, М. Р. Хара та ін. // Здобутки клінічної і експериментальної медицини. – 2010. – № 1 (12). – С. 123–125.
21. Клигуненко, Е. Н. Реамберин – новый органопротектор при критических состояниях [Текст]: метод. рек. / Е. Н. Клигуненко. – Днепропетровск, 2004. – 28 с.
22. Оболенский, С. В. Реамберин – новое средство для инфузионной терапии в практике медицины критических состояний [Текст] / С. В. Оболенский. – СПб., 2002. – 22 с.
23. Романцов, М. Реамберин – спектр применения [Текст] / М. Романцов // Врач. – 2002. – № 12. – С. 46–48.

*Дата надходження рукопису 22.05.2017*

**Марущак Марія Іванівна**, доктор медичних наук, доцент, кафедра функціональної діагностики та клінічної патофізіології, ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет ім. І. Я. Горбачевського», майдан Волі, 1, м. Тернопіль, Україна, 46001  
E-mail: marushchak@tdmu.edu.ua

**Савчук Самвел Олексійович**, кафедра анестезіології та реаніматології, ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет ім. І. Я. Горбачевського», майдан Волі, 1, м. Тернопіль, Україна, 46001  
E-mail: samvel\_s@ukr.net

**Гевко Уляна Петрівна**, ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет ім. І. Я. Горбачевського», майдан Волі, 1, м. Тернопіль, Україна, 46001  
E-mail: hevko@tdmu.edu.ua

**Олійник Олександр Валентинович**, доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри, кафедра анестезіології та реаніматології, ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет ім. І. Я. Горбачевського», майдан Волі, 1, м. Тернопіль, Україна, 46001  
E-mail: oliynyko@tdmu.edu.ua